Aus der Reichsanstalt für das Deutsche Bäderwesen
an der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. med. Heinrich Vogt)

Die Wirkung von alkalischen und radioaktiven Mineralwässern auf die Harnsäureausscheidung

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
und Chirurgie bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Wolfgang Pietsch

Breslau 1940

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H., Breslau 1, Ursulinerstraße 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Berichterstatter: Professor Dr. Vogt
Dekan: Professor Dr. Gottron

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Im Zusammenhang mit der Wirkung von Mineralwässern auf den Stoffwechsel im allgemeinen und mit der Wirkung von Mineralwässern auf die Harnsäureausscheidung im einzelnen wurde vom Jahre 1936 ab an der Reichsanstalt für das Deutsche Bäderwesen in Breslau (Leiter: Professor Dr. Heinrich Vogt) eine Rahmenarbeit angefangen (Steffens, Kathe, Gießer, Kroker, Bloch, Riedel, Knölle). Mir wurde die Aufgabe zuteil, die Wirkung von alkalischen und radioaktiven Mineralwässern auf die Harnsäureausscheidung zu untersuchen. Im Zuge der Versuchsergebnisse sollten weiterhin die Beziehungen Harnsäure — Gicht untersucht und so eine Verbindung Balneologie — Innere Medizin hergestellt werden.

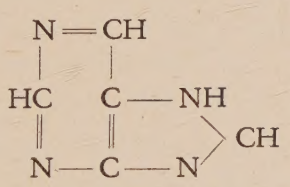
Während der Hochschulferien 1936 konnte ich die Untersuchungen über die Wirkung der alkalischen Mineralwässer, während der Hochschulferien 1937 die Untersuchungen über die Wirkung der radioaktiven Quellen zum Abschluß bringen. Sofort nach dem medizinischen Staatsexamen am 1. Juli 1938 wurde ich als Marine-Unterarzt zunächst in Swinemünde, später bei Kriegsausbruch, Anfang September 1939, als zweiter Arzt auf dem Schweren Kreuzer „Blücher" eingesetzt. Hier hatte ich nun Gelegenheit während der Ausrüstungszeit in Kiel an der dortigen Universität (Innere Klinik: Prof. Dr. Löhr und Bioklimatisches Institut: Priv.-Doz. Dr. Pfleiderer) meine Arbeit abzuschließen. Zu Beginn des Monats April 1940 hatte ich über die Hälfte der umfangreichen Arbeit druckfertig. Leider war es mir durch die Plötzlichkeit der Ereignisse nicht mehr möglich, die Arbeit von Bord zu geben. Die gesamte Akte ist mit dem Kreuzer „Blücher" am 9. April 1940 im Oslofjord untergegangen. Damit sind die gesamten Versuchsergebnisse, Aufzeichnungen, Literaturangaben und -auszüge für immer verloren. Dem Leiter der Reichsanstalt für das Deutsche Bäderwesen, Herrn Prof. Dr. H. Vogt, sowie dem 1. Assistenten, Herrn Priv.-Doz. Dr. Zörkendörfer, war die Arbeit bekannt. Während meines Fronturlaubes im September 1940 habe ich nun Gelegenheit gehabt, die Arbeit in dieser Fassung fertigzustellen.

Die Harnsäure als Endprodukt des intermediären Stoffwechsels spielt in der Pathologie der Gicht, der harnsauren Steinbildungen in den ableitenden Harnwegen und möglicherweise auch beim Gelenkrheumatismus eine große Rolle. Von jeher sind als Heilmittel die Mineralwässer (sog. Gichtwässer) herangezogen worden. Ebenso lange wurde versucht, den Wirkungsmechanismus der „Gichtwässer" auf die Harnsäureausscheidung zu klären bzw. festzustellen, ob diesen „Gichtwässern" ein spezifischer Einfluß auf den Harnsäurestoffwechsel zukommt. Die angestellten Versuche zur Frage der Harnsäureausscheidung haben zu keinen einheitlichen Ergebnissen geführt. Einige Autoren nehmen an, daß die reine Zufuhr von Mineralwässern und die damit einsetzende Diurese eine Ausschwemmung der Harnsäure bewirkt, andere Autoren dagegen sehen in den Mineralbestandteilen der Wässer die wirkenden Kräfte für die Harnsäureausscheidung. Wieder andere Autoren fanden keinerlei Einfluß (Bickel, Pierre Fauvel). Bickel fand insbesondere im Tierversuch an Hunden eine Diuresehemmung durch alkalische Mineralwässer. Starkenstein und Staehelin konnten die gleichen Erscheinungen beim Menschen beobachten. Eine Reihe von Autoren fand eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung (Laqueur, Kaplan), wieder andere eine Erhöhung (Stransky, Vauthey). Posner und Goldenberg schrieben dem Lithium eine gewisse Wirksamkeit zu.

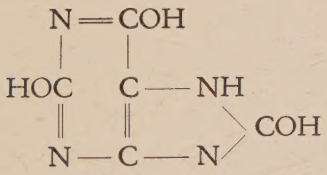
Wir haben nun bewußt die bisherigen Erkenntnisse in der Frage der Harnsäureausscheidung benutzt und die Versuche mit natürlichen Mineralwässern (Quellprodukten) ausgeführt. Künstliche Mineralwässer, die früher oft zu Heil- und Versuchszwecken bei Störungen der Harnsäureausscheidung angewandt wurden, können niemals natürliche Mineralwässer ersetzen. Es fehlen ihnen bestimmte Stoffe, die nur den natürlichen Mineralwässern eigen sind. Wir haben aus den gleichen Überlegungen heraus auch mit Absicht den Tierversuch und nicht den Reagenzglasversuch unternommen. Neben den rein physikalisch-chemischen Wirkungen der Mineralwässer auf die Harnsäureausscheidung sollten eben die biologischen Vorgänge untersucht werden, die auch durch den besten Reagenzglasversuch nicht nachgeahmt werden können.

Der aus dem Stoffwechsel des menschlichen Organismus stammende Stickstoff wird zum größten Teil (zu etwa 80%) in Form von Harnstoff ausgeschieden. Eine nicht ganz geringe Menge des Stickstoffes erscheint aber auch als Harnsäure und Kreatinin.

Die Muttersubstanz der Harnsäure ist das im Körper selbst zerfallende oder von außen zugeführte Zellkerneiweiß (Nucleoproteide). Im ersteren Falle spricht man von endogener, im letzteren von exogener Harnsäure. Die Nucleoproteide sind Verbindungen von Eiweiß mit Polynucleotiden. Die Polynucleotide sind Gruppen von 3 Mononucleotiden der Nucleinsäuren, die aus einer Verbindung von Phosphorsäure-Zucker und einer Purinbase oder einer Pyrimidin-Base bestehen. Das Eiweiß wird entweder im Gewebe oder im Magen-Darmkanal oder durch tryptische Fermente abgespalten und in gewöhnlicher Weise zerlegt. Den Abbau der Polynucleotide besorgen spezifische Fermente. Bei der Spaltung entstehen als charakteristische Produkte Phosphorsäure-Zucker und die bereits erwähnten Purinbasen: Guanin, Adenin, Hypoxanthin und Xantin (Dioxypurin) oder die Pyrimidinbasen: Uracil, Thymin, Cytosin. Durch Desamidierungen und Dehydrierungen (oder Oxydation) werden die Purine und Pyrimidine zu Harnsäure (Trioxypurin) abgebaut.



Purin.



Trioxypurin-Harnsäure.

Bei Menschen und anthropoiden Affen entsteht die Harnsäure nur auf diesem Wege und ist nicht weiter aufspaltbar. Die eigentlichen Eiweißsubstanzen im menschlichen Stoffwechsel werden nicht zu Harnsäure, sondern zu Harnstoff abgebaut. Bei den Säugetieren wird die Harnsäure mittels eines Enzyms, die Urikase, weiteroxydiert. Als eigentliches Stoffwechselendprodukt erscheint das Allantoin im Harn, während die Harnsäureausscheidung stark vermindert ist. Die einzelnen Säugetiergruppen verhalten sich nun recht verschieden. Zu den Versuchen benutzte

ich weiße Ratten, die neben Allantoin relativ sehr viel Harnsäure ausscheiden. Genau so verhalten sich Bernhardinerhunde.

Versuchsanordnung und -durchführung.

Zu jedem Versuch (insgesamt 10) benötigte ich 4 Ratten, deren Durchschnittsgewicht 150—120 g betrug. Die Tiere wurden in gläserne Stoffwechselgefäße gesetzt, die keine großen Bewegungsmöglichkeiten boten. Der Harn floß nach Passage von mehreren Rosten mit verschiedenen Weiten fast rein in untergestellte Meßzylinder. Um die an den Glaswänden, Roststäben und Bodenstücken haften gebliebenen Urinteile mitzuerfassen, mußte ich täglich die Käfige vor den Untersuchungen ausspritzen. Wurde diese Maßnahme unterlassen, so ergaben sich später Ungenauigkeiten bei den Bestimmungen der Harnsäureausscheidung bis zu etwa 11%. Die Urinuntersuchungen, Fütterung, Tränkung und Gewichtskontrollen erfolgten 24stündig.

Um einen Einfluß von purinreichen Nahrungsstoffen auszuschließen — nur die endogene Harnsäureausscheidung ergibt genaue Werte —, wurde purinarme Kost gegeben. Es haben sich geröstete Semmeln als das beste Futtermittel herausgestellt. Die nach etwa 10 Tagen auftretenden Erscheinungen von Vitaminmangel: Hyperplastische Affektionen an Ohren und Schnauze, Freß- und Trinkunlust konnte ich durch tägliche Darreichung von einigen kleinen Blatteilchen Löwenzahn (Taraxacum officinale) restlos beseitigen. Störungen im Untersuchungsergebnis traten hierdurch, wie zu erwarten war, nicht auf. Auch Störungen durch das ausgeschiedene Allantoin waren nicht zu bemerken. (Kontrollversuche: Insgesamt ca. 30—40.)

Die Flüssigkeitszufuhr erfolgte durch röhrenförmige Gefäße, die durch ihre Bauart ein Verschütten und Verteilen der Flüssigkeit unmöglich machten. Der durchschnittliche Verbrauch betrug für jede Ratte etwa eine Semmel und 12—15 cm^3 Flüssigkeit pro die.

Folgende, durch Probeversuche festgestellte Versuchsanordnung wurde eingehalten:

Nach einer Vorperiode von 10 Tagen, in der reines Leitungswasser (Breslau) dargereicht wurde, erfolgte in der Hauptperiode die eigentliche Tränkung mit Mineralwasser während der Dauer von 7 Tagen. Anschließend wurde während der Nachperiode, die 5 Tage dauerte, wieder Leitungswasser gereicht.

Die Harnsäurebestimmung und die Bestimmung des pH-Wertes des Harnes erfolgte täglich. Die Mikrobestimmung der Harnsäure geschah nach der Methode von St. R. Benedict und E. Franke.

Prinzip: Verdünnter Harn wird mit Benedicts Harnsäurereagenz (Arsenphosphorwolframsäure) und Natriumcyanid versetzt. Dabei entwickelt der Harn eine tiefblaue Farbe, die auf den Gehalt an Harnsäure beruht. Die Farbe wird mit einer Standardharnsäurelösung verglichen.

Die colorimetrische Messung erfolgte mit dem Helligе-Duboscq Colorimeter mit Glasstandard. Die Methode war für Menschenharn lange bekannt (Zörkendörfer). Ich konnte nach einigen Kontrollversuchen auch ihre Brauchbarkeit für Tierharn nachweisen. Die pH-Wertbestimmung des Harnes erfolgte ebenfalls colorimetrisch mit Hilfe desselben Colorimeters und entsprechender Indikatoren. Die genauere elektrometrische Methode mit Gaskette konnte, da es sich um einen Nebenbefund handelte, der keinerlei Einfluß auf die Hauptuntersuchungsergebnisse hatte, fallen gelassen werden.

In Probeversuchen mit Leitungswasser und Bolkenhainer Mineralwasser (Bolkenhain i/Schles.) konnte ich nachweisen, daß Einflüsse von seiten der Urinmenge sowie von seiten der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme auf die Harnsäureausscheidung nicht bestanden. Beziehungen zwischen dem pH-Wert des Harnes und der Harnsäureausscheidung bestanden nur insofern, als bei der Gabe von alkalischen Mineralwässern die pH-Zahl in ganz geringem Maße sich nach der alkalischen Reaktion hin verschob, sonst jedoch keinerlei Beziehungen feststellbar waren.

A.

Ich untersuchte folgende alkalische Mineralwässer in ihrer Wirkung auf die Harnsäureausscheidung:

1. Salzbrunn: Oberbrunnen,
2. Fachingen: Quelle,
3. Neuenahr: Augustaquelle.

In allen 3 Fällen wurden frische Originalflaschenabfüllungen benutzt.

Alkalische Quellen sind solche Mineralwässer, unter deren Anionen das Hydrocarbonat oder Bicarbonat Ion HCO_3 und unter deren Kationen das Natrium vorwiegt. Für die benutzten

Quellen gibt folgende Zusammenstellung den $NaHCO_3$-Gehalt wieder:

	Na		HCO_3		Gesamtkonzentr.	
	mg	mval	mg	mval	mg	mval
Salzbrunn	881	38,2	2594	42,5	4208	52,7
Fachingen	805	35,0	2560	42,0	3914	49,1
Neuenahr	395	17,1	1614	26,4	2342	29,1

1. Es ergab sich nun bei Salzbrunner Oberbrunnen das nachstehende Versuchsergebnis:

Vorperiode von 10 Tagen: Innerhalb dieser Zeit ein Gleichgewicht im Stoffwechsel und in der Harnsäureausscheidung.

Hauptperiode von 7 Tagen: Starker Anstieg der Harnsäureausscheidung am 2. Tag der Brunnengabe bis über die dreifache Größe der Harnsäuremenge in der Vorperiode. Allmählicher Abfall gegen das Ende der Hauptperiode.

Nachperiode von 5 Tagen: Die normalen Werte stellten sich erst am Ende der Nachperiode ein.

2. Bei den Versuchen mit Fachinger Mineralwasser konnte ich fast die gleichen Ergebnisse im Verlauf der Harnsäureausscheidung feststellen. Es war lediglich ein rascheres Erreichen der Normalharnsäureausscheidungswerte in der Nachperiode zu bemerken.

3. Bei den Versuchen mit Neuenahrer Augustaquelle konnte ich eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung in der Hauptperiode um etwa das Doppelte der Normalausscheidung feststellen. Die Ausscheidung ließ aber bereits am Ende der Hauptperiode nach und erreichte Normalwerte.

B.

Ich untersuchte die nachstehenden radioaktiven Mineralwässer in ihrer Wirkung auf die Harnsäureausscheidung:

	n C/l.	Mache Einheiten
Oberschlema:		
Hindenburgquelle	4910	13 500
Brambach:		
Wettinquelle	826	2 870
Flinsberg:		
Juliusquelle	115	317

Die Hauptmerkmale der radioaktiven Mineralwässer bilden die radioaktiven Elemente, die ständig radioaktive Strahlen aussenden. Diese Wässer enthalten neben festen radioaktiven Substanzen sogenannte „gasförmige Glieder", die aus den Umwandlungsvorgängen der radioaktiven Elemente entstehen. Die „Radiumquellen" zeigen in ihrer Zusammensetzung erhebliche Unterschiede, je nachdem ob es sich um Wässer mit Vorherrschen von festen Radiumsalzen oder gasförmigen Bestandteilen handelt.

In der Zeit des Transports von der Quelle zum Versuchsort (Eilpost!) sank die Radioaktivität der bezeichneten Mineralwässer ab. Durch Messungen der Radioaktivität (nach Engler und Sieveking) konnte ich genau den Zeitpunkt feststellen, in dem das betreffende Mineralwasser genau die Hälfte der Macheeinheitszahl besaß. Diese Mineralwässer wurden nun zum Versuch verwandt.

Bei den Versuchen konnte ich eine Steigerung der Harnsäureausscheidung nicht nachweisen. Vielmehr sank die Harnsäureausscheidung bei allen drei Brunnen in der Nachperiode noch ein wenig unter die in der Vor- und Hauptperiode erzielten Werte ab.

Die von mir hier angegebenen Versuchsergebnisse können nun nicht mehr belegt werden. Auch fehlt an den vorliegenden Aufzeichnungen das umfangreiche Literaturmaterial, das ich durchgearbeitet habe, ebenso wie die Aufzeichnungen über die Probleme im Zusammenhang mit der Harnsäureausscheidung und der Gicht, den harnsauren Diathesen, dem Gelenkrheumatismus und die entsprechenden Hinweise auf die Therapie der geschilderten Erkrankungen mit Mineralwässern.

Betonen möchte ich noch, daß im Anschluß an die grundlegenden Tierversuche erst Versuche am gesunden und kranken Menschen die hier angeschnittenen Fragen zu einem Abschluß bringen müßten.

Ich danke Herrn Professor Dr. Vogt für die Überlassung der Aufgaben. Mit viel Anteilnahme hat er die langdauernden Tier- und Laboratoriumsversuche überwacht und die Arbeit sowie meine Einstellung zu intern medizinisch-balneologischen Problemen gefördert. Die durch meine Militärzeit in Frieden und Krieg auftretenden Schwierigkeiten bei der Abfassung der Arbeit fanden bei ihm weitestes Verständnis.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Zörkendörfer für die viele Mühe, die er sich beim Einrichten der Versuche und bei der Auswertung der Ergebnisse gegeben hat.

Herrn Dr. Knetsch danke ich für die Anregungen aus seinem Fachgebiet — Geologie und Mineralogie —.

Literatur.

Bickel: Berl. klin. Wschr. 1905; 1906.
Staehelin: Schweiz. med. Wschr. 1922 II.
Posner u. Goldenberg: Z. klin. Med. 16 (1888).
Gudzent: Gicht und Rheuma. Berlin 1928.
Burian u. Schur: Pflügers Arch. 80 (1900) u. 94 (1902).
H. Vogt: Balneolog. u. Homöopathie. Allg. Hom. Z. 1935 Nr. 5.
H. Vogt: Lehrbuch der Bäder- und Klimakunde. Berlin 1940.
Abderhalden u. Mitarbeiter: Pflügers Arch. 205, 554; 206, 45.

Jüdische Autoren:

Starkenstein: Schmiedebergs Arch. 104, 6 (1924).
Stransky: Biochem. Z. 143, 438 (1933).

Lebenslauf.

Ich, Joachim Werner Wolfgang Pietsch, wurde am 4. August 1913 als Sohn des Kaufmanns Paul Pietsch und seiner Ehefrau Bertha, geb. Nuß, zu Breslau geboren.

Nach dem Besuch der Gerhart-Hauptmann-Oberrealschule in Breslau, wo ich Ostern 1932 meine Reifeprüfung bestand, studierte ich Medizin in Breslau. 1933 bestand ich das Vorphysikum, 1934 das Physikum und am 1. Juli 1938 das Medizinische Staatsexamen in Breslau.

Vom 26. September 1936 bis 31. März 1937 machte ich meine militärische Ausbildung bei der Kriegsmarine zunächst in Stralsund, später auf Kreuzer „Nürnberg" und Panzerschiff „Deutschland" (Spanien-Unternehmen) durch. Während dieser Zeit war ich vom Hochschulstudium beurlaubt. Am 1. Juli 1938 kam ich als Marine-Unterarzt an das Marinelazarett Swinemünde, Anfang September 1939 als Marine-Assistenzarzt (2. Arzt) auf Kreuzer „Blücher". Bis zum Untergang am 9. April 1940 war ich an Bord dieses Kreuzers. Bis heut bin ich als Marine-Oberassistenzarzt in Norwegen eingesetzt.

Wolfgang Pietsch.